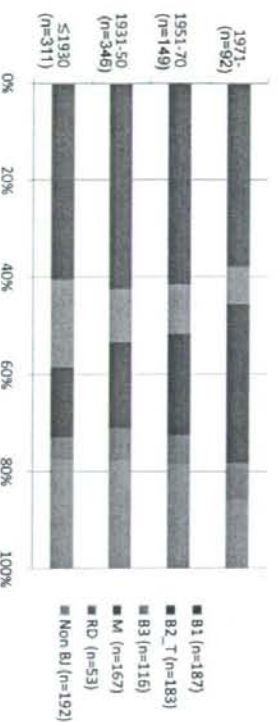


## Distribution of each sub-lineages to the cohorts



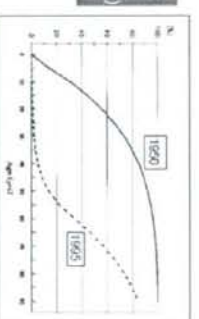
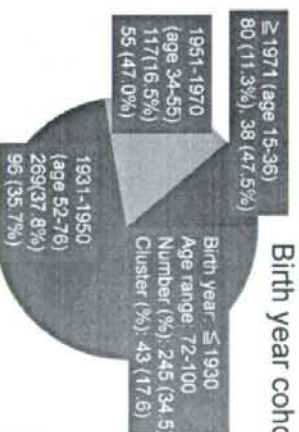
## Distribution of each sub-lineages to the cohorts

Birth year	B1	B2_T	B3	B4_M	RD	All BJ	Non BJ
≤1920	14 (0)	18 (8)	18 (0)	11 (1)	4 (0)	67 (9)	24 (4)
'21 - '30	49 (12)	46 (7)	38 (0)	35 (10)	10 (2)	180 (31)	46 (8)
'31 - '40	44 (15)	41 (12)	27 (6)	25 (10)	9 (3)	147 (46)	40 (14)
'41 - '50	31 (11)	31 (12)	11 (1)	38 (19)	14 (8)	125 (51)	39 (23)
'51 - '60	17 (5)	17 (7)	8 (2)	18 (9)	4 (2)	64 (25)	20 (6)
'61 - '70	13 (8)	15 (8)	7 (4)	12 (6)	5 (2)	52 (28)	12 (8)
'71 - '80	12 (7)	11 (5)	5 (1)	20 (13)	4 (2)	52 (28)	11 (2)
≥1981	8 (5)	5 (4)	2 (0)	10 (5)	3 (1)	29 (15)	2 (0)
Total	188	184	116	169	53	716	194

Cluster strains	Av Age	Cluster rate
63	62.5	33.5%
63	64.1	35.3%
14	68.3	12.1%
73	58.2	43.2%
20	59.5	37.7%
233	62.7	32.8%
65	65.0	34.0%

## Birth year cohorts and Beijing TB



Estimated prevalence of TB infection by age in Japan, 1950 and 1995. (Mori, Emerg Infect Dis 2000; 5:66-68)

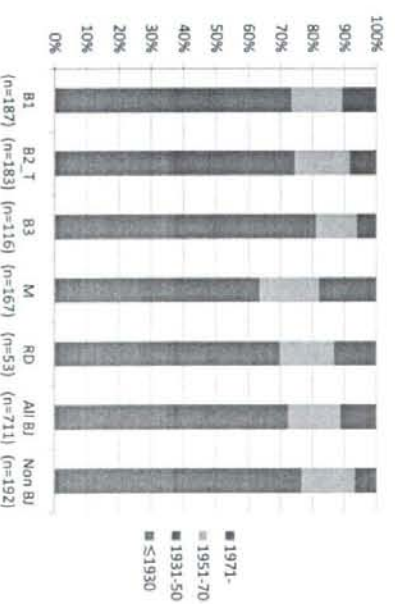
≤1930 : Mostly infected during youth, the era of high TB prevalence. Not received benefit by the introduction of modern TB control measures. Assumed mostly to be reactivation and less contribute to the recent transmission.

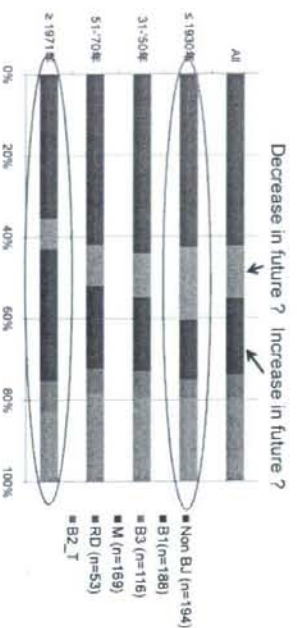
1931-50: Spent their adolescents ages <20 years when TB prevalent was high. Partially received benefit by modern TB measures.

1951-70: Generation after the introduction of modern TB measures. Spent their adolescents ages during sharp decreases of TB prevalence and infection rate.

≥1971: Generation after annual risk for infection reached to low. Reflecting recent transmission.

## Distribution of Birth year cohorts to sub-lineages





The population structure differs between elder age generation who are more like reactivation and younger generation reflecting recent transmission trend.  
 Modern type is highly prevalent in younger generation whose infection rate is low.  
 Why this was happened ? Will modern type become dominant in Japan in future ?

### Summary of Population shift

Ratio in each birth cohort ≤1930 / 31-50 / 51-70 / 71- %	Cluster (%)	Age	Probable Fitness	
B1	25.3 / 27.9 / 25.6 / 25.0	34.2	62.8	Stable
B2	13.1 / 11.5 / 8.5 / 10.0	48.1	66.0	Stable
B3	22.9 / 14.1 / 12.8 / 8.8	12.1	68.3	Decrease
M	18.4 / 22.7 / 26.5 / 37.5	41.9	58.2	Increase
RD	5.7 / 8.6 / 7.7 / 8.8	32.1	59.5	Stable
T	13.1 / 14.9 / 18.8 / 8.8	27.7	63.0	Stable
% BJ	77.8 / 77.7 / 78.5 / 86.0	32.6	62.8	Stable

### Multi Dimensional Scaling Analysis for depicting the spatial differences in population structure

VNTR profile	Area A	Area B	Area C
C1	10%	10%	0%
C2	0%	0%	10%
C3	5%	10%	5%
C4	25%	15%	0%
C5	15%	20%	0%
C6	15%	15%	0%
C7	15%	20%	45%
C8	15%	10%	15%
C9	0%	0%	25%
C10	0%	0%	0%

$$D_{AB} = \sqrt{\sum_{i=1}^p (A_i - B_i)^2}$$

Create distance matrix among each Area and analyze by MDS.  
 MDS map shows every area as on plot and relative changes in population structure is visualized as the distance among the plots.



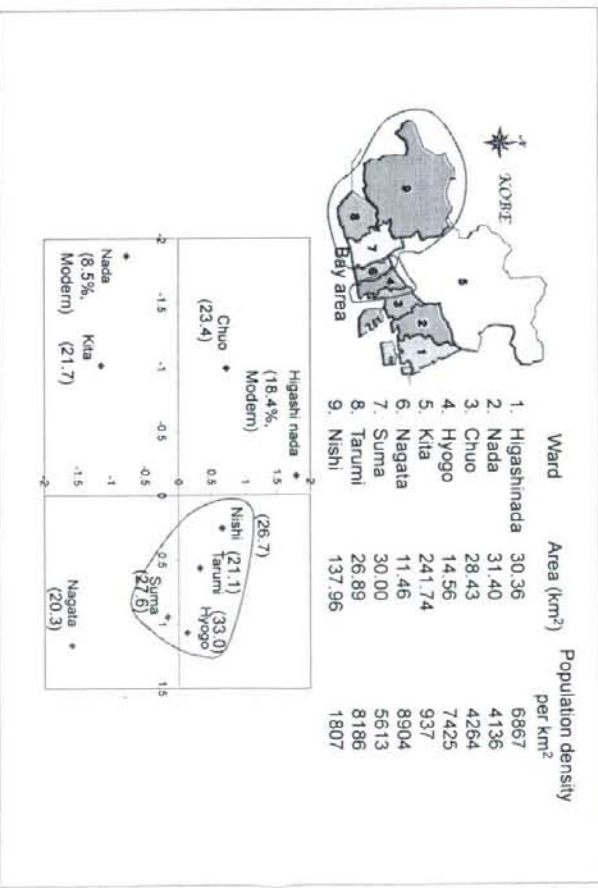
### 衰退傾向株 (B3) と繁栄傾向株 (Modern) の比較



過去の感染の再燃者が多くを占める。若年層への感染伝播は少ない。平均年齢 68.3歳。クラスター形成率14%  
 現在、感染伝播が活発に認められる。若年層での患者比率が高い。平均年齢 58.2歳。クラスター形成率43.2%

出生年グループ別のB3, Modern株が北京株中に占める割合の比較

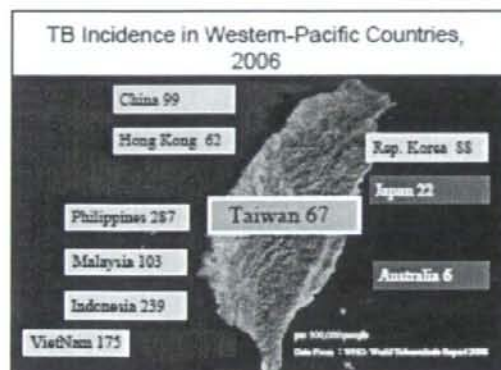
	B3	Modern
≤ 1930年	56/247 (22.7%)	46/247 (18.6%)
'31 - 1950年	38/272 (14.0%)	63/272 (23.2%)
'51 - 1970年	15/116 (12.9%)	30/116 (25.9%)
≥ 1971年	7/81 (8.6%)	30/81 (37.0%)
All	116/716 (16.2%)	169/716 (23.6%)



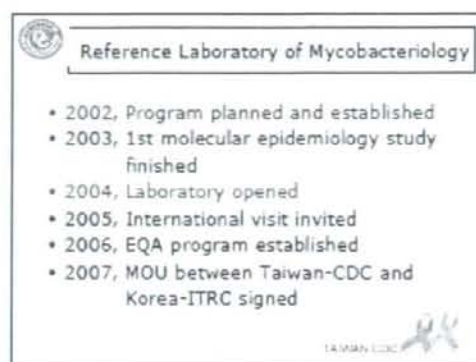
Comparison of population structure based on birth year cohorts implies recently expansion of modern type Beijing strains among younger generations, whereas B3 sub-lineage is in decline.

Multi Dimensional Scaling Analysis is an easy and reliable way to visualize the relative distances of population structures as the distance among the plots on two dimensional map. We could apply this to visualize the relative similarity of TB Beijing type population among Japan, Korea, Shanghai, Beijing, etc.

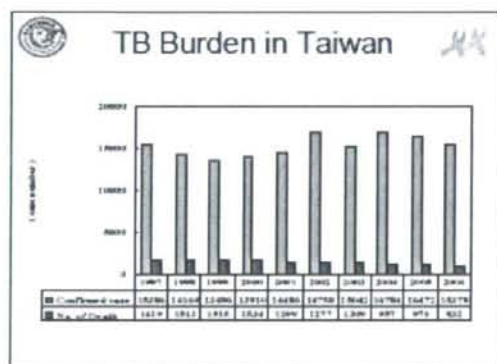
1



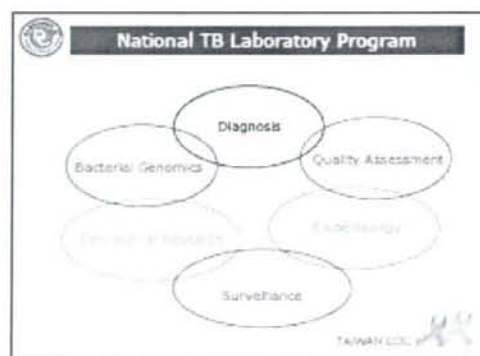
4



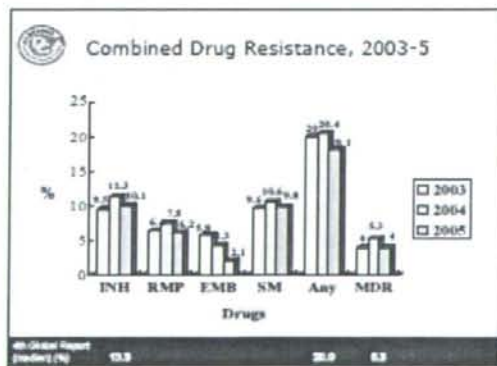
2



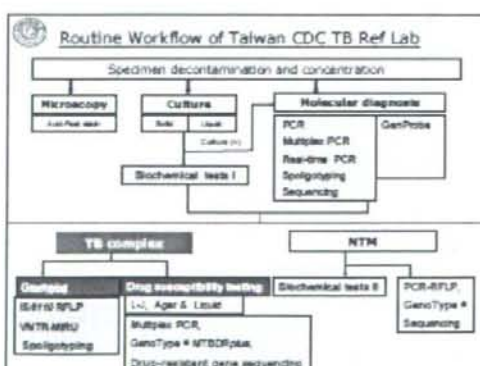
5



3

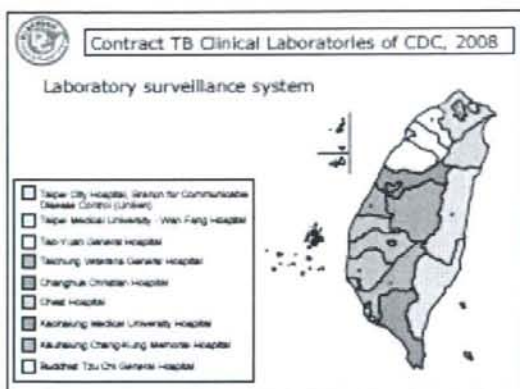


6

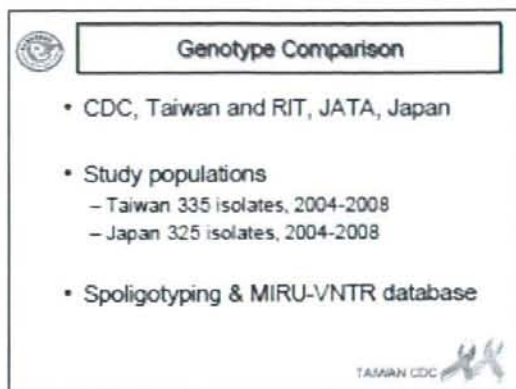




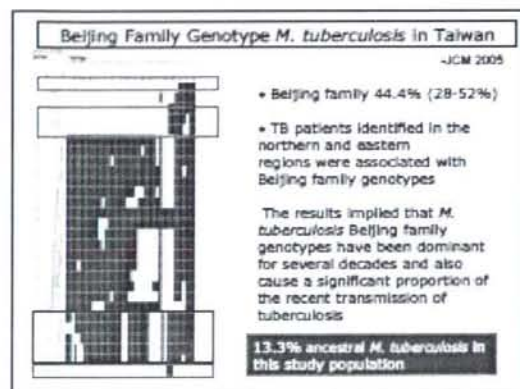
7



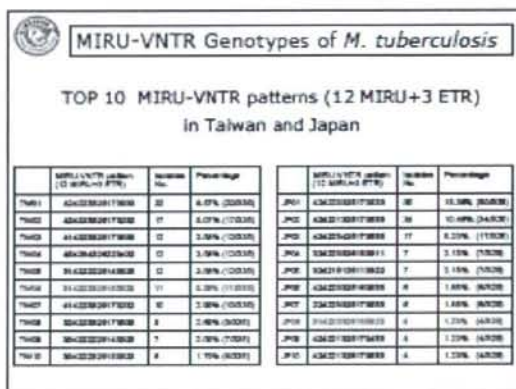
1 0



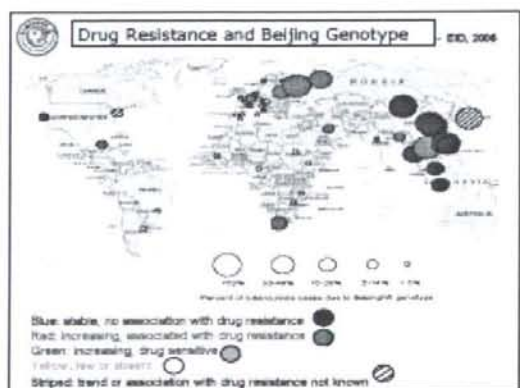
8



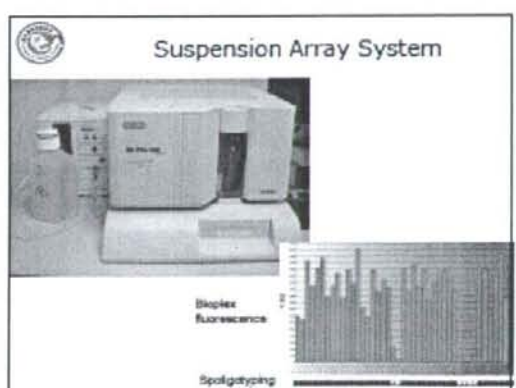
1 1



9



1 2



## 国立国際医療センターにおける外国人結核の変遷ならびに最近の多剤耐性結核

分担研究者 小林信之 国立国際医療センター呼吸器科医長  
研究協力者 切替照雄 国立国際医療センター研究所 感染症制御研究部長

### 研究要旨

わが国における外国人結核患者は増加傾向にあるが、薬剤耐性菌とくに多剤耐性結核 (MDR-TB) 菌の国内への持ち込みが危惧されている。国立国際医療センターでは外国人結核患者を扱うことが多く、ここ数年間に入院加療した外国人結核の臨床像、およびMDR-TB症例について検討した。結核患者の中で外国人の占める割合は年々増加しており、2007年の入院患者は全体の7.2%であった。以前の報告と同様に、20歳～30歳代 (とくに女性)、中国・韓国の患者が多かった。薬剤耐性は減少傾向であったが、3例がMDR-TBで、うち1例は病院から脱走し治療脱落している。治癒/治療完遂率は以前と比べて増加していた。今後は菌の分子疫学的解析を行い、特定の菌株が特定の集団に蔓延しているかどうかを明らかにする。また、わが国全体における外国人結核の実態調査を行うにあたり、研究班全体で調査票を作成した。その作成した調査票の記入を新宿区保健所に依頼し、2007年および2008年における外国国籍の結核新登録患者36名 (約半数は当センターの症例) について調査をした。

### A. 研究目的

近年のわが国における結核罹患率は減少しているが、その中の外国人結核の比率は増加傾向にある。そして、コミュニケーション不足などを要因とした治療完遂率の低下、その結果としての薬剤耐性菌の出現、さらに、外国からのわが国への耐性結核菌 (とくに多剤耐性菌) の持ち込みは新たな脅威として認識されている。国立国際医療センターは東京都新宿区に位置し、その周辺には韓国入街など外国人の居住者が多く、外国籍の結核患者の受診も多い。本研究の目的は、当センターにおける最近の外国人結核患者の臨床的特徴とその変遷について、さらに薬剤耐性ととくに多剤耐性結核症例について検討し、現在における外国人結核対策の問題点を明らかにすることである。また、入院加療を行った外国人結核患者由来の菌株を取得し、分子疫学的解析を行い、特定の菌株が特定の集団に蔓延しているかどうかを明らかにする。

### B. 研究方法

2000年1月から2007年4月までに当センターにて入院加療を行った外国人結核患者を対象に、その国籍、性・年齢、職業、入国から発症までの期間、合併症、薬剤感受性・耐性率、治療および治療完遂率などについて検討し、過去の研究報告と比較する。また、外国人のMDR-TB症例について、その臨床背景を検討し、結核対策上の問題点を明らかにする。菌の解析には、RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 解析、VNTR (Variable Numbers of Tandem Repeats) 解析、薬剤感受性試験、薬剤耐性遺伝子のシーケンス解析、クラスター解析といった分子疫学的及び分子生物学的手法を用いる。

わが国全体における外国人結核の実態調査を行うにあたり、研究班全体で調査票を作成する。新宿区保健所に依頼して調査票に記入をしてもらい、その結果を解析する。

### C. 研究結果

2000年からの7年間に入院した外国人結核患者は117名 (男性76名、女性41名) であり、年次推移をみると、年間15名程度であるが入院患者全体が減少しているため、外国人の占める割合は2004年以降、3.8%、4.9%、5.2%、7.2%、9.0%と増加傾向である (表1)。

表1 国立国際医療センターにおける結核入院患者数

年	入院患者数	外国人 (%)
2004	396	15 (3.8%)
2005	389	19 (4.9%)
2006*	229	12 (5.2%)
2007*	208	15 (7.2%)
2008*	144	13 (9.0%)

\*2006年より結核病床数は半減

年齢別では20代が49.6%と最も多く、次いで30代 (30.8%) が多かった。国籍別では、中国34名、韓国31名と2カ国が多く、その次がミャンマー13名で、以下、ネパール、フィリピン、タイ、インド、インドネシア、パキスタンが3名以上で続いていた (図1)。

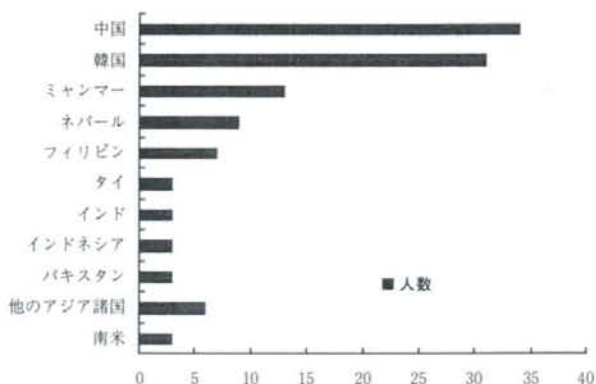


図1 国立国際医療センターに入院した外国人結核患者  
国籍 n=115 (2000年～2007年)

職業別では学生と社会人が各々35%であり、無職、主婦がそれぞれ15%であった。入国から発症までの期間については、1年から3年までが最も多く、次いで5年から10年までが多く、入国1年未満は10%程度であった。HIV陽性は、最近3年間の52例中3例にみられた。薬剤耐性は9.9%にみられ、INH耐性が最も多く(7.7%)、MDR-TBは3例(2.6%)であった。治療経過・転帰に関しては、治療/治療完遂が80%、帰国が11%、転院が3%、中断が5%、死亡が1%であり、治療完遂者は以前の報告と比べて増加していた。治療完遂率の向上はDOTSの推進、医療費や言語の問題への対応など、結核対策の整備が寄与していると考えられる。

MDR-TBの症例1は30歳の女性で中国出身、3年前に入国したが不法滞在者である。多量排菌者であるが、コミュニケーション不足があり1週間で脱走した。症例2は37歳の男性でミャンマー出身、7年前に来日、歌舞伎町でバイト生活。結核治療歴、入院からの逃亡歴あり。HIV陽性であり、菌陰性化後に自国へ強制送還。症例3は25歳の女性で中国出身、3年前に来日した美術学校の学生。初回MDRであるが、治療により菌陰性化が得られた。薬剤耐性の獲得は、感染を受けた国・地域、過去の治療歴などが影響し、外国からの多剤耐性菌の国内への持ち込みはわが国の結核医療において重

要な問題である。在日外国人結核の診療では、早期発見とDOTSによる治療完遂がとくに重要であり、その実現のために有効な対策を構築する必要がある。

入院加療した外国人結核患者リストに従って、順次、菌株移送・培養を開始しており、これまでに73株の植菌を完了した。73株のほとんどはアジア系外国人に由来していた(一部国籍調査中)。薬剤感受性試験の結果、63株は全ての第一選択薬に感受性だった。

新宿区保健所における外国国籍の結核新登録患者(2007年および2008年)を対象に、今回作成した調査票の記入を依頼した。潜在性結核を含む新登録者数は全体で2007年が145例、2008年が169例(概数)であった。2年間の外国人結核患者は48名(15.3%)であり、潜在性結核8名、未調査4名を除く36名について解析した。対象患者の約半数は当センターにて登録した患者であったため、臨床的特徴は上記結果とほぼ同様であった。全体の89%が肺結核であり、塗抹陽性は42%であった。発見方法は医療機関受診が60%、日本語学校検診が20%であった。職業では学生(45%)が最も多く(図2)、定期健診は約半数に施行されていた(図3)。通訳は17%の患者で利用され、翻訳パンフレットは25%の患者で使用されていた。



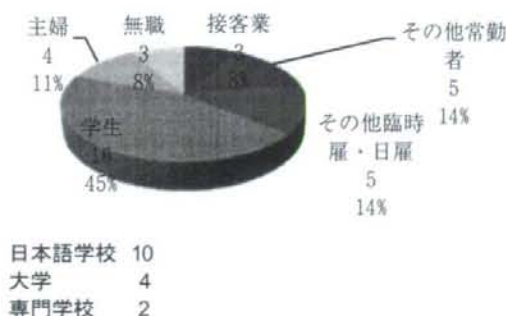


図2 外国国籍の結核新登録患者（新宿区保健所：2007、2008）  
職業 n=36

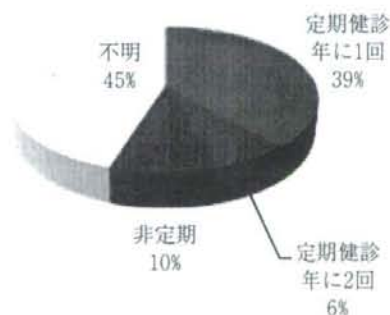


図3 外国国籍の結核新登録患者（新宿区保健所：2007、2008）  
健康診断の有無

#### D. 考察

当センターにおける外国人結核の入院患者の比率は年々増加傾向にある。今回の調査の結果、年齢別では20歳～30歳代の若年層が多く、性別では女性の比率が日本人と比べて高く、国籍別では中国・韓国の患者が多かったが、これらは1990年代の報告と同様であった。結核発症の時期については、入国1年以内の発症の割合は以前に比べて減少しているようである。薬剤耐性に関しては以前の報告と比べて減少傾向であったが、3例が多剤耐性で、うち1例は病院から脱走し治療脱落しており、大きな課題を残している。治療/治療完遂例は以前と比べて増加しており、翻訳パンフレットの利用や通訳サービス、DOTS徹底などの対策が奏功していると考えられる。

結核菌の分子疫学解析には、IS6110をプローブとしたRFLP解析とVNTR解析を実施する予定である。RFLP解析の手技は確立されており、ゲノム抽出後すぐ

に実施できる。一方、VNTR解析に関しては、米国疾病管理センターで採用されている方法と、日本独自のJATA (12)-VNTR法がある。後者は、日本及び北京型結核菌の割合が高い地域で前者よりも優れた識別能を有するという報告（結核研究所・前田伸司）がある。本研究においてどちらの方法を採用するのか、プロトコル作成も含めて検討していく。

わが国における外国人結核患者は、その国籍、発見動機、治療成績、薬剤耐性などについては地域による差が大きいと考えられる。外国人結核に関して全国レベルで行う実態調査は、輸入感染症としての多剤耐性結核に対する方策を構築する上で必要不可欠である。そして、どの時点でMDRとなったのか（MDRのままにわが国に持ち込んだのか、来日後にMDRにしまったのか）ということを解析することはMDR-TB対策・制御の上で重要と考えられる。



## E. 結論

国立国際医療センターにおける外国人結核の割合は年々増加傾向にある(2007年の入院患者は7.2%)が、以前の報告と同様に20歳~30歳代(とくに女性)、中国・韓国の患者が多かった。治療/治療完遂例は以前と比べて増加しているが、MDR-TBは3例あり(全体の2.6%)、うち1例は病院から脱走し治療脱落している。研究班全体で作成した調査票の記入を新宿区保健所に依頼し、外国国籍の結核新登録患者(2007年および2008年の36名)の臨床像について調査をした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 鈴木 学、放生雅章、小林信之、篠原有香、高崎仁、吉澤篤人、杉山温人、工藤宏一郎、豊田恵美子。当センターにおける外国人結核症患者の臨床的特徴の変遷。8年前との比較ならびに今後の対策に向けて。結核 83:661-666、2008。

### 2. 学会発表

- 鈴木 学、小林信之、高崎 仁、吉澤篤人、放生雅章、杉山温人、工藤宏一郎、森野英里子、豊田恵美子。当センターにおける在日外国人の多剤耐性結核。第83回日本結核病学会総会。東京、2008年4月。
- 祝 弘樹、奥村香世、切替富美子、齊藤暢子、切替照雄。結核菌 PE\_PGRS たんぱく質の機能解析。第78回実験結核研究会。東京、2008年4月。
- 安藤弘樹、末竹寿紀、桑原朋子、岩田智文、切替照雄。結核菌における新規イソニアジド耐性変異の同定と機能解析ならびにラインプローブ法を用いた迅速遺伝子診断法の開発。第37回薬剤耐性菌研究会。渋川、2008年9月。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

「結核菌におけるイソニアジド感受性を検出するための方法および試験片(furA主体)」

特許出願人: 国立国際医療センター総長、ニプロ株式会社 佐野實

発明者 : 切替照雄、安藤弘樹、末竹寿紀、中村友彦

出願番号 : 特願2008-173477

出願日 : 2008年7月2日

「結核菌におけるイソニアジド感受性を検出するための方法および試験片(fabG1主体)」

特許出願人: 国立国際医療センター総長、ニプロ株式会社 佐野實

発明者 : 切替照雄、安藤弘樹、末竹寿紀、中村友彦

出願番号 : 特願2008-173478

出願日 : 2008年7月2日

## 研究要旨

わが国の結核患者発生数は徐々に減少し、低蔓延状況（罹患率10/人口10万以下）へ近づいてきた。欧米諸国では、自国の結核が減るにつれて外国生まれの人の結核の割合は50%～80%以上を占めている。その割合はまだわが国では結核患者の3.3%に過ぎないが、少しずつ上昇する兆しである。最近の分子疫学手法により、わが国は高病原性で突然変異を起こしやすい北京株のうち古代株が主流であることがわかってきたが、若年層ではアジアで主流をなしている近代株がみられるという。国際社会となり人の行き来は加速する。日本人の結核のみならず、外国人結核も対策のターゲットであり、しっかりしたデータベースが必要になってくる。

## A. 研究目的

研究を始めるに当たって、共通調査票が作成された。これを共同資料として登録、解析するのであるが、調査票を入力し、必要な情報は漏れの無いように得る方法が必要である。

当研究チームは研究者が複数で同一の調査票を作成しているため、まずそれぞれの環境で調査表を入力する手順と効率のよい方法を編み出す必要がある。自施設では外国人結核診療マニュアルはなく、どのように外国人結核治療が行われているかを知るため過去の症例を検討した。一方で今後の調査票作成について関係保健所へ情報収集を提案した。

## B. 研究方法

自施設の過去5年間に入院治療した外国人結核症例をサマライズし、問題点を抽出して、関係行政機関（保健所）との連携会議で情報提示し、研究目的・方法を示した上で、実施についての意見を求める計画である。（アンケート調査を予定している）；2009年3月6日（金）

（倫理面への配慮）

症例は氏名ではなく、整理番号で登録し、調査票のみでは個人の識別ができないよう配慮して、照会番号を介して入力等行う。

## C. 研究結果

2004-2008年の過去5年間に国立病院機構東京病院に入院治療した外国人結核患者は55名で、同期間の全結核入院患者2091人中の2.6%を占めていた。年齢は20代22、30代20、40代8で50才以上は5人のみで、80%が20-30代であった。国籍は中国、フィリピン、韓国が主体で、ネパール、タイ、モンゴル、ミャンマ、ナイジェリア等となっており、男女比28:27とほぼ同等であった。病型は肺結核47に対し、肺外結核9（胸膜炎3、リンパ節炎2、粟粒結核1、喉頭結核1、心膜炎1、腹膜炎1\*重複あり）と日本人の平均より高いが同年の日本人との比較は行っていない。合併症はHIV3例の他は重大な合併症はあまりチェックされていなかった。薬剤耐性はMDR3例、HS耐性1例、

S耐性1例でとくに耐性が非常に多いわけではない。治療はHREZ32例、HRE12例、その他5例、不明6であった（図参照）。

## D. 考察

結核の統計2008によると、2007年のわが国の外国人結核発生は842人で全結核患者の3.3%を占めている。この割合は欧米の低蔓延国に低いが徐々に上昇している。最も多い年齢は20代で390人で20%を占めている。

国立病院機構東京病院では、外国人結核は2.7%で全国より低めである。東京都は外国人結核は179人で、5.3%で年次推移は横ばいである。

当院では、中国、韓国、フィリピンが主な出身国である。若年層にみられるように男女差はなく、肺外結核の割合も日本の同年層とかわりがない。HIV、MDRが3例ずつありいずれも5.5%が多いが、母数が少ないので推測は避ける。80%に標準治療がおこなわれていた。

今回のデータはカルテの記録から収集したものであるが、国籍や入国、職種などの情報の記録は乏しく、不十分であった。その理由は言葉上の障害、個人情報への配慮等が推測されるが、外国人結核への関心のなさも感じられた。外国人結核の重要性を理解して診療にあたること、必要なポイントを押さえた外国人結核診療マニュアルやアナムネーゼ聴取用の質問票を準備する方がよいと思われた。

## E. 結論

カルテ記録による後ろ向きの調査であるが、日本人の場合よりも記録が不十分な症例が多かった。言葉の問題が障害となっていることが一因と推測されるが、外国人結核の重要性は意識されていないと思われた。とくに国籍や入国時期の記載がないものが多かった。臨床現場の情報の取り方などもう一度検討する必要がある、ポイントを押さえたオフィシャルでスマートなアナムネーゼ聴取のほうがかんたんに漠然と大きくよりも個人情報の侵害にならないように思われる。マニュアルやQuestionnaire を検討すべきである。

過去5年間の国立病院機構東京病院の

## 外国人結核

国立病院機構東京病院

呼吸器科

豊田恵美子

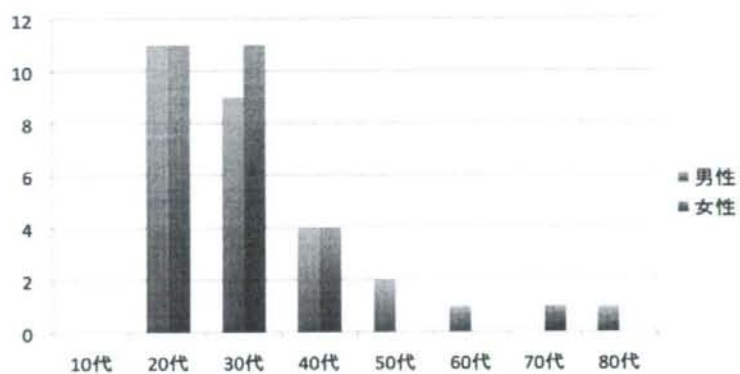
## 東京病院の外国人結核

2004～2008年

- ・ 5年間 55人 / 2041  
(2.7%)
  - 2004: 11人 / 444
  - 2005: 17人 / 432
  - 2006: 7人 / 373
  - 2007: 7人 / 374
  - 2008: 13人 / 418 (3.1%)

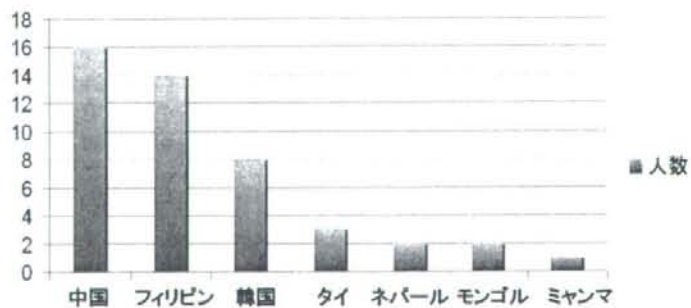


## 年齢分布(20~30代が80%)



## 国籍

人数



## その他の特徴( 55 人中)

### 病型:

肺結核(47)・肺外結核(8)  
胸膜炎(5)・リンパ節炎(2)・粟粒結核(1)・喉頭結核(1)・  
心膜炎(1)・腹膜炎(1)

### 合併症:

HIV 3 例

### 耐性:

MDR 3 例、S 2 例、HS耐性 1 例

### 治療

HREZ (32)・HRE (12)・その他(5)・不明(6)

## 外国国籍者の状況 2007 年

- ・ 新登録結核患者中の外国国籍者は 842 人(3.3%)
- ・ 割合の推移(02年 2.5%、04年 3.1%、06年 3.5%)
- ・ 最も多い年齢 20～29 才 390 人 (20.3%)
- ・ 割合は年々拡大  
(02年 12.0%、04年 15.9%、06年 19.8%)  
：結核の統計 2008

### 東京都では

- ・ 新登録結核患者中の外国国籍者は 179 人(5.3%)
- ・ 割合は横ばい(02年 5.7%、04年 5.9%、06年 5.3%)

# 我が国における外国人結核の発生状況と治療の実態把握及び必要な対策の検討 大阪市の場合

分担研究者 下内 昭 大阪市保健所

## 研究要旨

(結果)2007-2008年に登録された在留外国人結核患者は64名(2.1%)であり、年齢別では20代が実数(30名)でも全体に占める割合(18.7%)でも最も高かった。国籍は中国、韓国が最も多く両国で54.7%を占める。職業は学生(高校、大学、専門学校、日本語学校)が最も多く(26.6%)、続いて常勤者(25.0%)であった。保険は大半が国保一般・家族、被用者保険本人・家族15に加入していた。日本語会話能力は滞在年数が経つに連れて、高まるが、最初の6ヶ月はほとんどの者が理解できない。来日後5年以内発病割合は72.1%で、全国の53.4%より高い。2年以内発病が50.8%であり、さらにその内訳は、6ヶ月未満12.5%、6ヶ月以上1年未満10.9%と、来日直後に発病する者が多い。発見方法は医療機関受診67.2%が最も多く、次に定期健診・個別健診29.7%であった。感受性検査では42名中、多剤耐性(HR耐性)2名(4.8%)であり、国籍は中国と韓国であった。2007年登録患者の治療結果は治癒4名(21.1%)、治療完了(36%)、死亡(結核外)1名、5.3%、中断2名(10.5%)、転出5名(26.3%)であった。結核菌の疫学遺伝子分析として、11例のVNTR分析で、大阪市の他の患者との一致例はなかった。(考察)来日後すぐに発病する者が多いため、学校、職場での健診を強化する必要がある。また、患者に対する健康教育を強化して、日本で治療を完了させるか、帰国する場合に母国の医療機関との連携を強化する必要がある。

## A. 研究の目的

大阪市内に登録される在留外国人(外国生まれのみで日本で出生した在日外国人は除く)結核患者は、専門学校生、学生、就労者の増加とともに年々増加しているため、対応を整備する必要がある。そのため、在留外国人結核患者の発生状況と菌情報、治療、患者管理の実態を把握・分析し、適切な対策を検討する。特に早期発見早期治療、治療完了率を高めるために、定期健診および接触者健診の方法、患者管理および言葉やコミュニケーションの解決方法も検討する。

## B. 研究方法および対象

2007-2008年に登録された結核患者について、国籍欄の確認、あるいは中国人、韓国人らしき氏名およびカタカナの氏名について、患者登録票を調査した。そのうち、日本国外で出生した者を対象として、患者票に記載されている項目について調査した。

### (倫理面への配慮)

本研究は感染症法に基づく患者情報を分析しており、在留外国人という特性に基づいて研究するが、集団の特性について評価を行うが、個人が特定されることはないため、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究成果

### 1. 在留外国人結核患者の特性

#### (1) 性・年齢・国籍

2007-2008年に登録された在留外国人結核患者は64名(2.1%)であり、年齢別では20代が実数(30名)でも全体に占める割合(18.7%)でも最も高かった(表1)。国籍は

中国(19)、韓国(16)が最も多く両国で54.7%を占める。その他、多い方から、フィリピン(9)、タイ(5)、ベトナム(3)、インド、インドネシア、ネパールが各2名、ミャンマー、ロシア、ブラジル、ナイジェリア、カメルーンが各1名である(表2)。

#### (2) 職業

職業は学生(高校、大学、専門学校、日本語学校)が最も多く(17、26.6%)、続いて常勤者(16、25.0%)、家事従事者(13、20.3%)、積極業(9、14.1%)、無職(8、12.5%)、不明1であった。

#### (3) 保険

保険は国保一般・家族38、被用者保険本人・家族15、生活保護1、その他8、不明2であった。

#### (4) 日本語会話能力

来日年数が長くなるに従って、日本語会話能力は当然ながら向上する。従って、会話能力を(可、簡単な会話のみ、不可)に分類すると、来日後「6ヶ月以内の者」は、それぞれ、(0、1、5)名、「6ヶ月以上1年未満の者」は(2、2、1)名、「1年以上2年未満の者」は(4、1、1)名と年数が経つに連れて、会話能力は高まるが、最初の6ヶ月はほとんどの者が理解できない。

## 2. 発病状況

### (1) 来日から発病までの年数

来日後5年以内発病割合は不明を除く61名中44名、72.1%で、全国の53.4%より高い。2年以内発病が50.8%(31名)であり、さらにその内訳は、6ヶ月未満12.5%(8名)、6ヶ月以上1年未満10.9%(7名)と、来日直後に発病する者が多い(表3)。



表1 2007-08年大阪市新規登録在留外国人年齢別結核患者数（名）

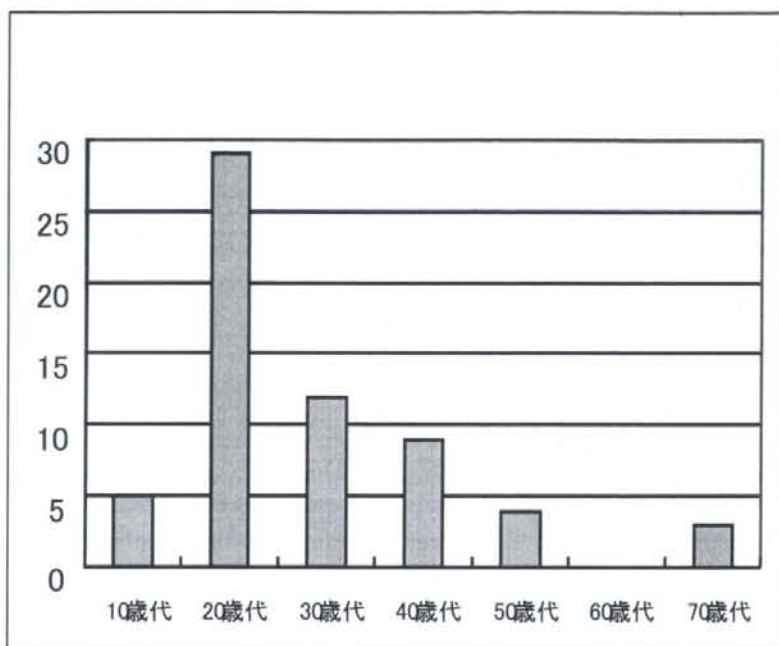


表2 2007-08年新規登録在留外国人結核患者数（名）

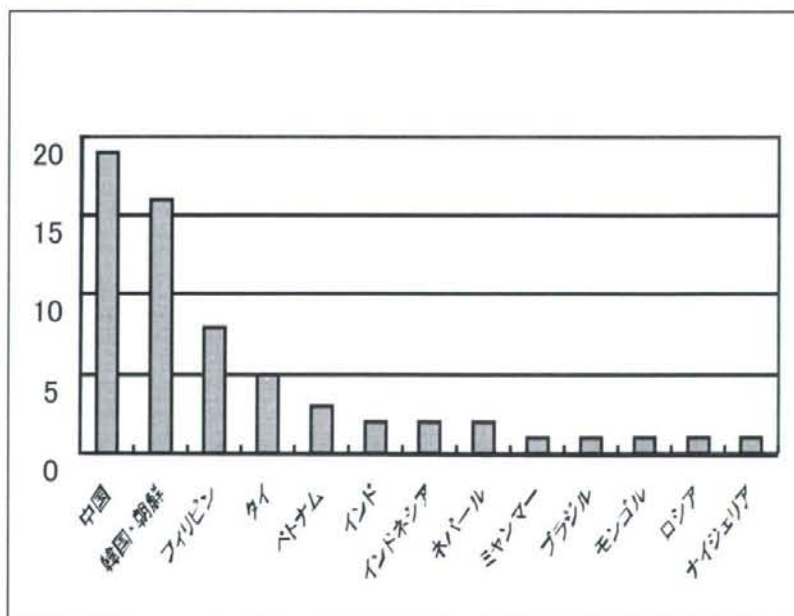
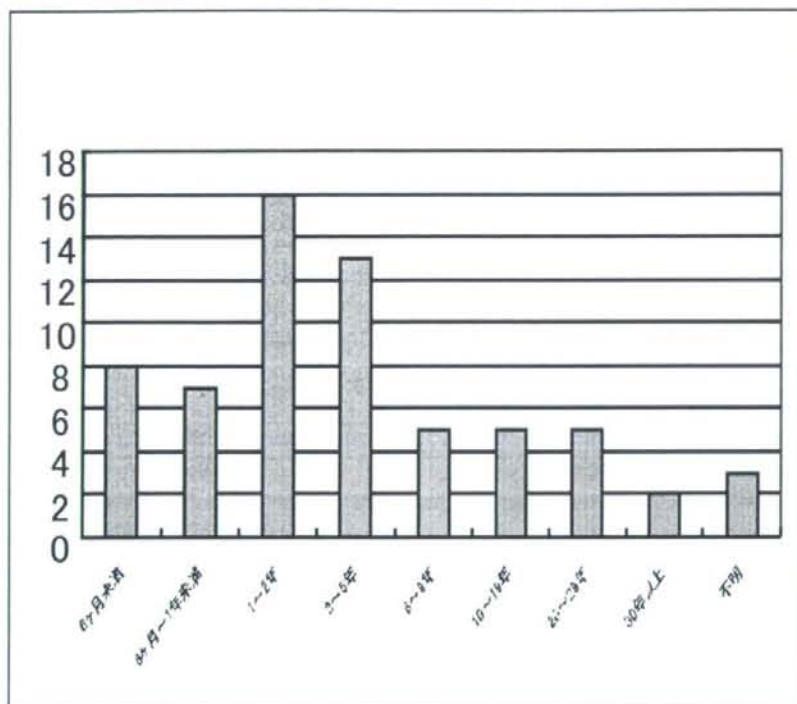


表3 大阪市における在留外国人の発病時期（来日後の期間）（人）



#### (2) 発見方法

発見方法は医療機関受診(43名、67.2%)が最も多く、次に定期健診・個別健診(19名、29.7%)で、接触者健診・家族健診は少なかった(2名、3.1%)。

#### (3) 診断・感受性・胸部X線所見

肺結核患者は48名で、そのうち塗抹陽性患者は21名、うち感染性が高いG3以上の排菌は11名であった。感受性検査では42名中、31名(73.8%)は耐性がなく、多剤耐性(HR耐性)2名(4.8%)、Rのみ耐性が1名(2.4%)、H、HS耐性が5名(11.9%)、SM、KMのみ耐性3名(7.1%)であった。多剤耐性患者は中国人と韓国人であった。肺結核の胸部X線所見では、空洞なし38名、空洞あり10名であり、空洞なし/空洞ありの比は3.8であった。

#### 3. 治療結果

2007年登録患者の治療結果は以下のとおりである。治癒4名(21.1%)、治療完了(36.%)、死亡(結核外)1名、5.3%、中断2名(10.5%)、転出5名(26.3%)であった。

#### 4. 結核菌の疫学遺伝子分析

11例のVNTR分析で、大阪市の他の患者との一致例はなかった。ユーラシア大陸に特徴的な株が3(中国)、

日本国内で優位な例が3(韓国)であったが、大阪市内に多いパターンはなかった。

#### D. 考察

年齢別患者割合では20代(18.7%)でも最も高かったが、それでも全国の20.3%よりやや低く、相対的にはまだ小さい問題であるが、日本語学校に留学する学生や就職する外国人が多いことから、在留外国人結核の問題は今後とも大きくなると思われる。また、症例は少ないが、在留外国人とその他の大阪市内在住の患者との間にVNTR分析で一致した例はない。

今回の集計では、保険に加入している者がほとんどで、不法滞在の者も見られなかった。発見方法で医療機関受診の割合が67.2%で大阪市全体の81.2%より低いのは、在留外国人の大半は若年者で定期健診を受診しているため、健診発見割合が高いことによる。また、健診発見割合が高いことにより、早期発見割合が高く、空洞を有する割合が低い。

予防可能な課題は、来日後、2年以内に発病している事例が半数を占めており、例えば、学校、職場において、来日後2年以内の発病者が多いことを啓発することが必要である。また来日する以前から既に治療中であった例

が1名、来日後1ヶ月以内発病が2名みられた。1名は語学学校入学時の健診にて、rⅢ<sub>1</sub>と診断されており、早期発見がなされた。一方、職場によっては健診が年1回で、時期も固定しており、その場合には診断が遅れる事例があった。職場、学校とも、来日直後の健診を徹底することによって感染機会を少なくすることができる。また、まれではあるが、来日後1ヶ月以内発病で既に広範な空洞を形成している(bⅠ<sub>3</sub>)例がある。この事例は無職男性であり、入国者を一定の条件で、例えば高蔓延国からの1年以上滞在予定の者に保健所等で胸部X線検査を入国直後から年に1回受ける事業が望ましい。そのためには年間、何人の長期滞在のための入国者があり、そのうち何人が発病しているかなどの資料を吟味したうえで、方針を検討する必要がある。

大阪市在住患者よりも在留外国人、特に中国、韓国の患者に多剤耐性率が高いのは、患者数が少ないため、統計的には有意差はないが、中国、韓国では公的結核対策にカバーされていない地域では十分な治療がなされていないことが反映されていると思われる。例えば、最近の論文でも途上国の都市としては比較的罹患率が低いと見なされている中国・上海でも多剤耐性率が最近増加し、その後低下の傾向がみられていないことが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、中断、転出の中には本国に帰る患者が含まれているが、帰国した場合に、どのように治療を継続できるかについて、公的結核対策部門、結核予防会などに連絡するシステムの確立が必要である。

言葉の面では、来日後6ヶ月以内の患者については、ほとんど日本語ができないため、各国語による結核に関する知識：感染、発病、治療、予防に関する小冊子の利用と通訳サービスを必ず提供する必要がある。大阪市では結核予防会で作成した多言語（英語、ハングル、タガログ、ベトナム語）小冊子を印刷し、市内24区の保健福祉センターに配布した。

#### E. 結論

在留外国人結核患者の菌はVNTRで大阪市在住患者には見られないパターンであり、かつ、大半が来日後2年以内に発病しているため、母国で既に感染している者が、他の国に在留することによるストレスが加わり、発病しやすくなると考えられる。

この事態に対応するため、(1)まず、職場、学校における来日直後およびその後、年に一度の胸部X線検査を推奨する。(2)そのために、日本語学校に対して、啓発のための記述の小冊子を配布する。(3)また、患者発生があった企業を中心に各言語の小冊子を配布する。

(4)無職の家族など、職場、学校に所属しない者に対しては、保健福祉センターでの母子保健や健康教育で実施できる事業を検討する必要がある。(5)治療途中で帰国する場合には、結核予防会結核研究所を通じて情報を得、必

ず、住所地近くの公的な結核医療が受けられる医療機関を紹介する。(6)在留外国人結核患者だけでなく、すべての結核患者のVNTR分析を行う。

#### 参考文献

- 1) Shen X, DeRiemer K, Yuan Z-An, et al. Drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000-2006: prevalence, trend and risk factors. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:253-259.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 中川 環、下内 昭、大阪市の結核治療成功要因の分析によるDOTS事業の評価、結核、2007;82:765-769.
2. 下内 昭、結核対策の動向と評価—大阪市の場合、大都市の結核対策、結核、2007;82:863-880.

##### 2. 学会発表

1. 下内 昭、甲田伸一、廣田 理：大阪市における多剤耐性結核の患者管理の現状と課題、日本結核病学会、2008;83:300.
2. 長谷 篤、和田崇之、下内 昭：大阪市内の接触者調査における北京型結核菌サブグループ分布状況、日本結核病学会、2008;83:314.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



タイから日本への伝播の検討も含めた薬剤耐性結核の分子遺伝疫学的研究  
Molecular immune-genetic epidemiology study on drug-resistant TB in Thailand  
including the issue on disease transmission to Japan

分担研究者 野内 英樹 結核予防会複十字病院  
(平成20年9月まで、長崎大学国際連携研究戦略本部・熱帯医学研究所)

## 研究要旨

北タイ・チェンライ県において、難治性結核患者(多剤耐性・再発・治療失敗例)の検体バンクとコホート研究を立ち上げ、結核症に対するフィールド研究開発を実施してきた。得られた疫学情報、臨床情報、細菌学的情報と共に、血液サンプルを活用して、難治化していない新規の結核患者、及び結核症を発症していない正常タイ人と比較する事により、多角的に難治化に関する因子の同定を進めている。今年度は、結核菌の分析をRFLP等のDNA指紋分析標準タイピングを活用しておこなった。RFLPパターンは、北京株(Beijing family)が52.7%、ノンタブリ株(Nonthaburi group)が8.8%、この2つに属さないが6バンド以上の多型群(Heterogeneous group)が13.2%、2-5バンド群が13.2%、1バンド群が12.1%であり、HIV陰性例における詳細な42例の経時的検討が終了し、40例(95%)がRFLPパターンが一致し、同じ菌による再燃、2例(5%)が、RFLPが異なり違う菌による再感染と考えられた。多剤耐性結核菌では北京株が66.7%であった。タイ国の新規結核菌の全国レベルの20.8%、北タイにおける分布の17.7%。多剤耐性結核菌の北京株は更に高く66.7%であった。北京株はより病原性が高いという報告がされている点と関連して興味深いので、今後はチェンライにおけるRFLP6110パターンデータベースより新規結核患者の情報を得て、臨床情報を基に詳細な解析を予定している。本年度より、岡田班は輸入感染症としての結核を考える面がでており、日本の結核菌パターンとの比較も進める。

## A. 研究目的

多剤耐性結核、難治性結核患者の前向きコホートを含めた人と菌の検体バンクを活用し、日本への伝播も検討した分子遺伝疫学研究を目的とする。研究分担者は、チェンライ県を含めたタイに多くの日本人観光客が訪れ、また従来チェンライ出身の女性がバンコクや日本に行き、性産業において多くの日本人と接し、HIV合併結核を発生する事例を多く経験している。今回、結核菌体のDNA遺伝子解析を強化して、日本において輸入感染症としての薬剤耐性結核について、日本において同様に主に菌体の検体バンクを進めている結核研究所の協力を仰ぎ検討する。また、免疫遺伝疫学研究は現在多くのサンプル数や前向きの丁寧な臨床情報を必要とする。前岡田班から継続している多剤耐性結核と難治性結核患者の正常治療例と比較した検体バンクと前向きコホートを、日本には少ないHIV感染毎の情報も持ちながら補強する。菌体側の遺伝子情報と人側の免疫状態・遺伝情報を基に、将来的に結核症の病原体と人の相互作用(Host-pathogen interaction)研究に進化させたい。

## B. 研究方法

結核研究所が母体となり、現在はタイNIH等とコンソーシアムを組んで運営しているタイ国チェンライ県の結核研究フィールドに参画して、(1)難治性結核患者(多剤耐性・再発・治療失敗例)の検体バンクとコホート研究を前回の岡田班より継続している。(1)の群に関しては、菌側のRFLP等の標準タイピングを活用して、厳格に内因性の再燃と外来性再感染を区別している。(2)結核治療に反応

が良く再発をしなかった群、結核に罹患していない(3)正常タイ人のコントロール群を設定し、比較の対象としている。取り込み時にケース・コントロール研究の形態にて、(1)と(2)の比較にて結核症の難治に關しての種々の要因検討、(3)と結核症群(1-2)の比較にて、結核自体の発症に關連する様々な臨床疫学、遺伝疫学、免疫学的な種々の宿主因子の検討を進めている。

結核研究所は、1995年よりタイ保健省との覚え書きの基に、結核研究所職員と関係者をタイ国チェンライ県に駐在させ、TB/HIV Research Projectという国際共同研究プロジェクトを実施している。1996年にチェンライ県全県の喀痰塗抹陽性結核患者を対象として開始した薬剤耐性サーベイランスの開始以来、臨床分離結核菌株はタイ保健省結核課に保存されている。結核菌の標準RFLP-IS6110分析を活用して結核菌の感染ルート解明も追究している。タイ全国と北タイの新規結核患者での基礎データとしては、北京株(Beijing family)が20.8%と17.7%、タイ国に特有として報告されたノンタブリ株(Nonthaburi group)が14.3%と8.8%、この2つに属さないが6バンド以上の多型群(Heterogeneous group)が17.6%と17.7%、2-5バンド群が20.1%と26.5%、1バンド群が27.3%と29.4%と報告されている[Dhanida Rhienthong et al, 2005]ので、比較しやすい様に同一の分類方法を採用した。また早期より、自発的HIV検査とカウンセリングを強化し実施している。結核登録を活用したサーベイランスに関しては1987年までに遡って入力をして、結核疫学上の動きを見ると共に、薬剤耐性サーベイランスの治療歴の確認等に活用して

いる。WHO方式のコホート治療結果評価を1995年登録の患者より実施している。更に、チェンライ県衛生局と協力して死亡統計や結核とエイズのサーベイランスデータを統合・電算化し、長期的予後の検索が可能なフィールドに確立している。チェンライ県は、住民登録での人口は推定にて131万人で、タイの中でも大きな県である。出稼ぎも少なく人口は安定している。チェンライ県には、県病院としてのチェンライ病院(Chiang Rai Regional Hospital)と、各郡に1つ存在する16の郡病院(District Hospital)がネットワークを形成している。チェンライ病院、エイズや結核等の感染症診療では住民の最終診断・治療の場所となっている。国民皆保険制度にて、基礎的な患者フォローアップもされている。

患者コホート研究は前岡田班より継続している。患者サンプルは末梢血から血漿とPBMCに分離し、ツベルクリンや、結核死菌の刺激前後で血漿中のインターフェロンガンマ量とグラニューライシンの測定法を岡田班長の実験室で指導を受けた。同じELISA法のプロトコルにて、タイNIHの協力を得て測定した。

タイNIHの推進下で検体バンクとしてにて、昨年まで、多剤耐性結核患者を含む検体が収集されてきたが、タイNIHと理化学研究所の共同研究で、通常の新規結核患者やタイ人健常者と比較しての探索型遺伝子研究が進んでいる。(日本の結核患者は文部省「オーダーメイド医療実現化プロジェクト(バイオバンク日本)」にて、結核予防会複十字病院等より集められている)岡田班長はCD8陽性キラーTでin vitroで発見した現象(TB患者やMDR-TB患者ではキラーTリンパ球内のグラニューライシンやin vitro培養上清中グラニューライシンが低下)を報告しているが、グラニューライシンやインターフェロン $\gamma$ 等の結核の関連遺伝子、特に再発に関する関連遺伝子を検討する。

#### (倫理面への配慮)

タイ国側については、タイ保健省倫理委員会の定める倫理規定に沿って研究を実施している。参加研究者全員の合意を得た研究プロトコルを作成し、タイ国保健省倫理委員会および関連研究施設の倫理委員会に提出し、今回のプロトコルも正式な研究として承認を得た。

本研究に参加する患者については、担当医師による十分な説明の後、書面によるインフォームドコンセントを得た。研究を通して得られた個人情報は厳密に管理し、参加研究者以外のものが内容を知り得ることはない。現在までの日泰間の共同研究でこれらの基本原則を遵守し、更に、検体等の日泰間の移動等に関しては文書でのMaterial Transfer Agreement等を結び、知的財産権(パテント)等の問題も含め国際共同研究に関連した倫理的な問題に配慮してきた実績がある。コホートの参加者にはインフォームド・コンセントに基づく自発的な参加を実施し、参加者のフォローアップにも強制は加えなかった。なるべく、医療的な利益が参加者に得られる様に、タイ保健省の発行する国民健康保険への参加の支援等を行っている。

## C. 研究結果

菌側のRFLP等のDNA指紋分析標準タイピングを活用して、厳格に内因性の再燃と外来性再感染を区別してきた。RFLPパターンは、北京株(Beijing family)が52.7%、ノンタブリ株(Nonthaburi group)が8.8%、この2つに属さないが6バンド以上の多型群(Heterogeneous group)が13.2%、2-5バンド群が13.2%、1バンド群が12.1%であった。図1にバンドパターンを示す。

図2に同一パターン例を示す様に、HIV陰性例についての詳細な42例の経時的検討が終了し、40例(95%)がRFLPパターンが一致し、同じ菌による再燃、2例(5%)が、RFLPが異なり違う菌による再感染と考えられた。

北京株を持つ結核患者の年齢は再発例で48.5、治療失敗例で43.9とより若年者の傾向があった。

多剤耐性結核菌は治療失敗例(20例中8例)に再発例(22例中1例)と比して多く認められたが、北京株が66.7%であった。図3に示す様に、経時的に薬剤耐性パターンが変化する症例が11例(感受性より耐性に変化が9例)認められたが、10例でRFLPパターンが同一のままであった。図4に事例を示す様に、HIV陽性はより、RFLPが異なる再感染事例が認められた。

図5に示す様にグラニューライシン及びインターフェロン $\gamma$ の遺伝子構造を調べ、再発例250例、正常結核500例、コントロール500例で進めている遺伝疫学研究を進めている。表1に示す様に、岡田班にて血漿インターフェロン $\gamma$ やグラニューライシンレベルの測定を進めたが、この結果をフェノタイプ(発現型)として、それに関連するいまで測定されているので、データをリンクさせて免疫遺伝学的な検討を進める。



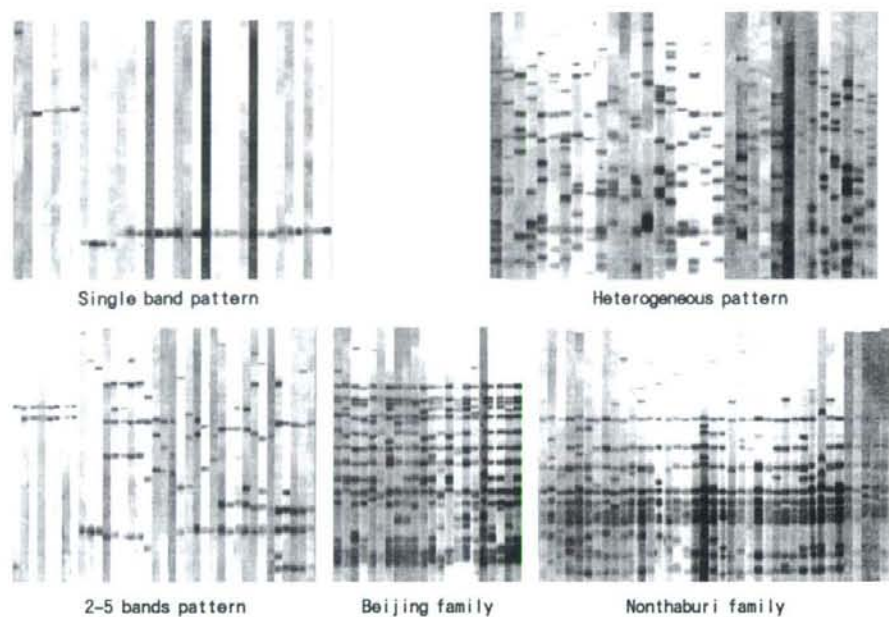


図1 タイ国における結核菌のRFLPパターン(*M. tuberculosis* strains in Thailand)

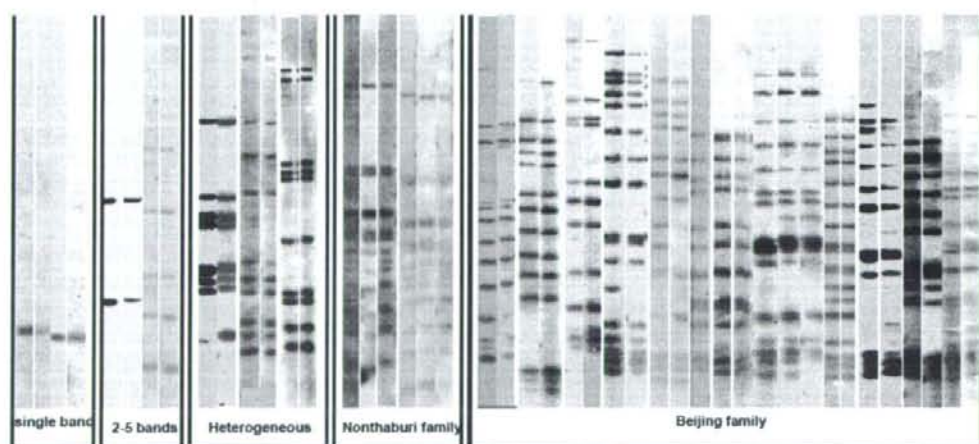


図2 HIV陰性の再発・治療失敗結核例から認められた結核菌IS6110-RFLP同一パターン例  
(IS6110-RFLP patterns of identical *M. tuberculosis* isolates from some patients.)